

冠状动脉病变程度与血清胱抑素、一氧化氮及超氧化物歧化酶水平的相关性研究*

沈云峰, 胡远贵, 张洪波, 田 强 (武汉市第六医院检验科, 武汉 430015)

摘要:目的 通过检测冠状动脉病变患者的血清胱抑素(cystatin C, CyC)、一氧化氮(nitric oxide, NO)及超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)水平,探讨三者与冠状动脉粥样硬化程度的相互关系,从而评价三者对冠心病的临床诊断价值。方法 经冠状动脉造影证实冠状动脉没有明显狭窄入选造影正常组,共40例;有一支血管狭窄入选单支病变组,共44例;有两支血管狭窄入选双支病变组,共43例;有大于两支血管狭窄入选多支病变组,共35例。对四组分别进行血清CyC, NO, SOD及超敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)水平检测。结果 造影正常组、单支病变组、双支病变组、多支病变组的CyC和hs-CRP水平依次呈递增趋势;NO和SOD浓度水平依次呈递减趋势,四组之间差异有统计学意义($P < 0.05$)。冠状动脉Gensini积分与血清CyC和hs-CRP水平呈正相关,相关系数分别为0.473, 0.429;与NO和SOD水平呈负相关,相关系数分别为-0.356, -0.384。血清CyC与hs-CRP水平呈正相关,与NO和SOD水平呈负相关,相关系数分别为0.458, -0.426, -0.484($P < 0.05$)。结论 随着冠状动脉病变程度的增加,CyC浓度升高,NO和SOD减少,引起血管内皮功能障碍,导致冠状动脉发生病变及加重。CyC, NO和SOD可作为冠心病的辅助诊断指标。

关键词:胱抑素C;一氧化氮;超氧化物歧化酶;冠状动脉病变

中图分类号:R541.4;R446.112 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2015)01-082-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2015.01.022

Study on the Relationship between Severity of Coronary Artery Lesion and the Level Cystatin C, Nitric Oxide and Superoxide Dismutase of Serum

SHEN Yun-feng, HU Yuan-gui, ZHANG Hong-bo, TIAN Qiang

(Department of Clinic Laboratory, the Sixth Hospital in Wuhan, Wuhan 430015, China)

Abstract: **Objective** To study the correlation between coronary lesion and Cystatin C (CyC), Nitric Oxide (NO) and Superoxide dismutase, accumulate the clinical experience in prevention and diagnose of Coronary Heart Disease (CHD) by analyzing the contents of serum Cystatin C (CyC), Nitric Oxide and Superoxide Dismutase in patients with coronary lesion. **Methods** According to their severity of coronary artery lesion, all cases were divided into four groups: Normal compared group (40 cases); Simple branch pathological group (44 cases); Double branch pathological group (43 cases); Multi-branch pathological group (35 cases). All cases were tested CyC, NO, SOD and hs-CRP in serum. **Results** The level of CyC and hs-CRP were increased gradually from normal group to multi-branch group. The level of NO and SOD were decreased gradually from normal group to multi-branch group. There were significant differences the levels of CyC, NO, SOD and hs-CRP among the four groups. Coronary lesion Gensini in the CHD patients had significant positive relationship to the level of CyC or hs-CRP respectively ($r=0.473, 0.429$), had significant negative relationship to the level of NO or SOD respectively ($r=-0.356, -0.384$) ($P < 0.05$). CyC in the CHD patients had significant positive relationship to the level of hs-CRP ($r=0.458$), had significant negative relationship to the level of NO or SOD respectively ($r=-0.426, -0.484, P < 0.05$). **Conclusion** By aggravation of coronary artery lesion, the level of CyC increased, reduced the contents of NO, SOD, aroused endothelial dysfunction, induced occurrence and aggravation of coronary artery lesion. CyC, NO and SOD play important mark in the assistant diagnosis of the disease.

Keywords: CyC; NO; SOD; coronary artery lesion

冠心病(coronary heart disease, CHD)是严重危害人类健康的疾病,其发病率和病死率近年来增长迅速。半胱氨酸蛋白酶抑制剂C(又称胱抑素C, Cystatin C, CyC)是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂,参与机体许多生理与病理过程。研究^[1~3]表明血清CyC水平与冠心病发生密切相关,是反映冠

状动脉粥样硬化程度的一个较好的指标,肾功能正常的冠心病患者血清CyC水平较非冠心病患者增高,CyC在肾功能正常的普通人群中是引发心血管事件的独立预测因素。本文旨在通过监测探讨不同程度冠状动脉病变患者的血清CyC,一氧化氮(nitric oxide, NO)及超氧化物歧化酶(superoxide

* 基金项目:武汉市卫生局临床医学科研项目,编号:WX11B14。

作者简介:沈云峰(1973-),男,医学硕士,副主任技师,主要从事临床微生物及免疫学工作。

通讯作者:胡远贵(1960-),男,主任技师,主要从事临床免疫学工作, Tel:15377557529, E-mail:2940778780@qq.com。

dismutase, SOD)水平,了解三者水平的变化与冠状动脉病变程度的关系以及它们之间的相互联系,从而评价它们对冠心病的临床诊断价值。

1 材料与方法

1.1 病例来源 选择2012年7月~2013年12月在我院心血管科住院治疗患者共162例,其中男性93例,女性69例,平均年龄 66.8 ± 12.3 岁。经冠状动脉造影证实冠状动脉的主要分支前降支、回旋支和右冠状动脉及其一级分支没有明显狭窄入选正常对照组,共40例;有且只有一支血管狭窄程度 $\geq 50\%$ 入选单支病变组,共44例;有两支血管狭窄程度 $\geq 50\%$ 入选双支病变组,共43例;有大于两支血管狭窄程度 $\geq 50\%$ 入选多支病变组,共35例。排除标准:肝、肾功能不全、瓣膜性心脏病、肺心病、恶性肿瘤、结缔组织病及感染性疾病。

1.2 方法

1.2.1 标本收集:空腹采取静脉血,静置,离心3 min,取血清,分装待测。

1.2.2 标本检测:血清 CyC 和超敏 C 反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 采用乳胶增强散射免疫比浊法,美国 Dade Behring 公司产特定蛋白分析仪 (BN. Prospect), 采用 Dade Behring 公司原装试剂。NO, SOD 试剂盒由南京聚力生物医学工程研究所提供,方法为化学比色法。

1.2.3 冠脉造影及 Gensini 积分:应用荷兰飞利浦公司生产的飞利浦数字平板心血管造影系统,以

标准 Judkins 法行冠脉造影术,冠状动脉造影及病变程度判断按 ACC/AHA 造影指南,选取患者的左前斜、右前斜、头脚轴状位等体位对左右冠状动脉进行造影。用直径法分别对右冠状、左主干、左前降支和回旋支等血管进行测量,显示至少1支血管狭窄 $\geq 50\%$ 诊断为冠状动脉粥样硬化性心脏病。采用 Gensini 积分[对每支冠状动脉血管病变狭窄程度进行定量评定 $\leq 25\%$ 为1分,26%~50%为2分,51%~75%为4分,76%~90%为8分,91%~99%为16分,100%为32分(完全闭塞);若1支血管段多处狭窄,即以该段血管最狭窄处计分,每例患者冠状动脉病变狭窄程度积分为各支血管积分之和]。对冠状动脉病变进行定量分析。

1.3 统计学分析 采用 SPSS16.0 分析处理数据,主要统计指标均进行正态性检验符合近似正态分布,计量资料均以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,各组间均数比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 q 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。应用 Pearson 相关分析,比较 Gensini 积分与血清 CyC, NO, SOD 和 hs-CRP 水平的相关性。校准水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 冠脉病变各组与造影正常组一般临床资料比较 冠脉病变各组与对照组在年龄、性别、吸烟、是否并发高血压和糖尿病、血脂、肌酐等基本资料的比较,见表1。各组基本资料差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 各组一般临床资料比较

组别	n	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别 (男/女)	吸烟史 [$n(\%)$]	高血压史 [$n(\%)$]	糖尿病史 [$n(\%)$]	高血脂史 [$n(\%)$]	肌酐 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)
造影正常组	40	60.7 \pm 11.6	21/19	9(22.5)	18(45.0)	7(17.5)	21(52.5)	75.7 \pm 11.6
单支病变组	44	61.3 \pm 12.1	24/20	18(40.9)	20(45.5)	8(18.2)	24(54.5)	77.3 \pm 15.1
双支病变组	43	62.3 \pm 14.8	26/17	18(41.9)	21(48.8)	9(20.9)	25(58.1)	82.3 \pm 17.8
多支病变组	35	65.3 \pm 10.8	22/13	16(45.7)	17(48.6)	6(17.1)	22(62.9)	85.3 \pm 20.8

2.2 比较四组病人的血清 CyC, NO, SOD 和 Hs-CRP 含量 见表2。造影正常组、单支病变组、双支病变组、多支病变组的 CyC 和 hs-CRP 浓度水平

依次呈递增趋势,NO 和 SOD 浓度水平依次呈递减趋势,四组之间差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表2 各组间 Gensini 积分及血清 CyC, NO, SOD 和 hs-CRP 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	单支病变组	双支病变组	多支病变组	造影正常组	F 值
Gensini 积分	25.8 \pm 11.3*	57.3 \pm 18.2* Δ	86.1 \pm 29.6* Δ ◆	5.4 \pm 4.2	24.6
CyC(mg/L)	1.2 \pm 0.3*	1.5 \pm 0.4* Δ	1.7 \pm 0.7* Δ ◆	0.8 \pm 0.3	9.8
NO($\mu\text{mol/L}$)	43.4 \pm 2.3*	32.4 \pm 3.1* Δ	21.6 \pm 9.8* Δ ◆	58.5 \pm 1.5	8.7
SOD(nU/ml)	105.8 \pm 14.2*	98.8 \pm 12.2* Δ	85.6 \pm 11.9* Δ ◆	125.1 \pm 18.1	10.4
hs-CRP(mg/L)	3.5 \pm 0.7*	7.2 \pm 0.9* Δ	11.4 \pm 4.1* Δ ◆	1.5 \pm 0.6	15.7

注: * :与造影正常组比较 $P < 0.05$; Δ :与单支病变组比较 $P < 0.05$; ◆ :与双支病变组比较 $P < 0.05$ 。

2.3 冠状动脉 Gensini 积分与血清 CyC, NO, SOD 和 hs-CRP 相关性分析 冠状动脉 Gensini 积分与血清 CyC 和 hs-CRP 水平呈正相关,与 NO 和 SOD 水平呈负相关,结果见表 3。

表 3 Gensini 积分与血清 CyC, NO, SOD 和 hs-CRP 相关性分析

相关系数	CyC	NO	SOD	hs-CRP
Gensini 积分	0.473	-0.356	-0.384	0.429
P 值	0.029	0.034	0.04	0.036

2.4 血清 CyC 与 NO, SOD 和 hs-CRP 相关性分析 血清 CyC 与 hs-CRP 反应蛋白水平呈正相关,与 NO 及 SOD 水平呈负相关,结果见表 4。

表 4 血清 CyC 与 NO, SOD 和 hs-CRP 相关性分析

相关系数	NO	SOD	hs-CRP
CyC	0.458	-0.426	-0.484
P 值	0.025	0.028	0.024

3 讨论 CyC 是胱氨酸蛋白酶抑制剂这一蛋白质大家族的成员之一,分子量为 13KD。CyC 与心血管病的关系相当复杂,高胱抑素 C 血症导致斑块发生的可能机制为 CyC 的巯基氧化过程,可以产生一系列自由基(超氧化物阴离子、过氧化氢、羟自由基等),引起蛋白质损伤、酶释放、受体活性及功能障碍^[4~6]。自由基可促使低密度脂蛋白氧化,增加泡沫细胞的形成,使血管内壁增厚,导致动脉管腔狭窄;CyC 及其片段还可能影响中性粒细胞的吞噬趋化功能,参与炎症过程。而炎症是动脉粥样硬化发生和进展的重要因素。血清 CyC 水平可用来反应炎症活动程度,与 hs-CRP 水平呈正相关^[7,8]。

本研究结果显示冠心病患者血清 CyC 水平随着冠状动脉病变程度的加重而增高,多支病变患者较单支病变、双支病变患者血清 CyC 水平更高,通过 CyC 与 Gensini 积分的相关分析显示,血清 CyC 水平与冠状动脉病变严重程度呈正相关。随着冠状动脉病变程度加重,血清 CyC 水平相应增高,高 CyC 血症不仅是冠心病的一个高危因素,且与冠状动脉粥样硬化的病变严重程度相关。由此我们推测,血清 CyC 水平与冠心病病变程度密切相关,在一定程度上反映了冠状动脉粥样硬化病变的严重程度,可以作为反映冠状动脉粥样硬化程度的指标,对疾病的早期诊断及预防有一定的意义。

NO 作为气体信息分子的一种,是一种难溶于水的脂溶性气体,具有不配对电子,主要通过刺激鸟苷酸环化酶,使细胞内 Ca^{2+} 浓度增高,影响 $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ 交换,调节细胞活动,是体内产生的最强

的舒张血管因子,为体内活跃的生物活性分子和细胞保护剂。正常生理情况下,机体产生适量的 NO 以维持内环境的稳定状态,当冠状动脉粥样硬化发生时,机体的血管内皮细胞受到损伤,使 NO 合成减少,抗动脉粥样硬化的作用减弱,破坏内环境的稳定性,加重动脉粥样硬化的发展^[9]。

SOD 是一种广泛存在于人体细胞和体液中含金属离子的酶蛋白,是超氧自由基的特异清除剂。自由基是机体正常代谢产物,超氧自由基是其中一种重要的自由基,可诱导细胞分裂,调节正常生理功能,也可导致细胞凋亡。SOD 能催化超氧自由基和氢离子生成氧分子和过氧化氢,从而清除自由基,对机体起到稳定和保护的作。冠心病患者体内的氧化应激反应增强,产生大量氧自由基, SOD 含量减少,酶活性降低,抗氧化能力下降,打破了机体正常氧化还原动态平衡,产生的过多自由基不能被有效地清除,从而导致线粒体氧化性损伤,造成细胞凋亡,引起血管内皮功能障碍,引起冠心病的发生^[10]。

本研究结果表明,冠心病患者血清 NO 和 SOD 水平随着冠状动脉病变程度的加重而减少,多支病变患者较单支病变、双支病变患者血清 NO 和 SOD 水平更低,通过与 CyC 的相关分析显示,血清 NO 与 SOD 水平与 CyC 呈负相关。CyC 在机体内水平的异常升高,产生较多自由基,导致 NO 与 SOD 减少,引起与 NO, SOD 相关的一系列生理、生化过程出现异常,影响了血管内皮功能,从而引发冠状动脉粥样硬化。CyC 可作为动脉粥样硬化的标志物之一,是防治冠心病的辅助诊断指标。

参考文献:

- [1] Koenig W, Twardella D, Brenner H, et al. Plasma concentrations of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events; more than simply a marker of glomerular filtration rate[J]. Clin Chem, 2005, 51(2): 321-327.
- [2] Arpegard J, Ostergren J, de Faire U, et al. Cystatin C - a marker of peripheral atherosclerotic disease? [J]. Atherosclerosis, 2008, 199(2): 397-401.
- [3] Ix JH, Shlipak MG, Chertow GM, et al. Association of cystatin C with mortality, cardiovascular events, and incident heart failure among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study[J]. Circulation, 2007, 115(2): 173-179.
- [4] 贺涛, 唐艺加, 李刚, 等. 胱抑素 C 水平与冠心病的相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2012, 14(3): 264-267.

(下转 87 页)

显示单体泌乳素在不同时段波动比巨泌乳素组波动要大,这可能是因为巨泌乳素组的患者体内的MPRL是PRL与其IgG型抗体结合形成的免疫复合物,在体内浓度波动不大的原因,另外,PRL的分泌不仅有时间节律性,而且呈脉冲式分泌。我们观察到同一患者,即使两天内在相同的时间段内检测,PRL测定值也可能会出现较大的波动。因此,我们建议应在PRL分泌的低谷段内即10:00AM左右重复检测两次或以上,若PRL依然处于高值,则用PEG沉淀法筛查MPR,相同时间段重复检测两次或以上,判断MPRL对PRL测定的影响。

综上所述,HPRL血症患者PRL水平不仅受巨泌乳素的影响,分泌也是有时间节律性的,正确的选择采血时间检测泌乳素并在必要时筛查巨泌乳素,可指导临床治疗和监测疾病的进展,避免不必要的检查和治疗。

参考文献:

- [1] 丁杰峰,张荣富,屠凤娟,等.聚乙二醇沉淀联合电化学发光法检测巨泌乳素血症实验条件优化[J].医学研究杂志,2008,37(3):46-48.
Ding JF, Zhang RF, Tu FJ, et al. Optimization of experimental condition in the PEG precipitation associated with Electrochemiluminescence test to detect macroprolactinaemia[J]. Journal of Medical Research, 2008, 37(3): 46-48.
- [2] Michael FM, Penelope B, John S, et al. Macroprola-

ctin and the Roche Elecsys prolactin assay: characteristics of the reaction and detection by precipitation with polyethylene glycol[J]. Chin Chem, 2000, 46(12):1993-1995.

- [3] Macroprolactinemia VS. Risk of misdiagnosis and mismanagement in hyperprolactinemia[J]. Lakartidningen, 2004, 101(6):458-465.
- [4] 方军,潘恩云.高泌乳素血症患者筛查巨泌乳素的临床意义[J].检验医学,2011,26(10):686-688.
Fang J, Pan EY. Clinical significance of screening macroprolactin in patients with hyperprolactinemia[J]. Laboratory Medicine, 2011, 26(10): 686-688.
- [5] Joseph McKenna T. Should macroprolactin be measured in all hyperprolactinaemic sera[J]. Clin Endocrinol(Oxf), 2009, 71(4):466-469.
- [6] 王霞,刘金玲,高硕.巨泌乳素干扰高泌乳素血症诊断的临床研究[J].天津医科大学学报,2009,15(4):639-641.
Wang X, Liu JL, Gao S. The clinical research on the interference of macroprolactin on diagnosis in hyperprolactinemia[J]. Journal of Tianjin Medical University, 2009, 15(4): 639-641.
- [7] 石青峰,杨俊,秦辛玲.高泌乳素血症患者在不同时段巨泌乳素水平的初步分析[J].国际检验医学杂志,2013,34(8):932-933.
Shi QF, Yang J, Qin XL. Preliminary analysis of screening macroprolactin levels in patients with hyperprolactinemia at different times of the day[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2013, 34(8): 932-933.

收稿日期:2014-08-17

修回日期:2014-12-24

(上接84页)

- He T, Tang YJ, Li G, et al. Correlation between cystatin C level and coronary heart disease[J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis, 2012, 14(3): 264-267.
- [5] 蒋云华,王金良.血浆胱抑素C浓度与非慢性肾病冠心病患者冠状动脉病变严重程度的相关性[J].现代检验医学杂志,2011,26(4):42-44.
Jiang YH, Wang JL. Correlation between plasma cystatin C concentration and the severity of coronary artery disease in patients without chronic kidney disease[J]. J Mod Lab Med, 2011, 26(4): 42-44.
- [6] 陈晨,吴海云,陈杰,等.胱抑素C对冠心病的诊断价值及其影响因素[J].中国循证心血管医学杂志,2013,5(2):145-147.
Chen C, Wu HY, Chen J, et al. Diagnostic capability of cystatin C to coronary heart disease and relevant influencing factors[J]. Chin J Evid Based Cardiovasc Med, 2013, 5(2): 145-147.
- [7] Niccoli G, Conte M, Della Bona R, et al. Cystatin C is associated with an increased coronary atherosclerotic burden and a stable plaque phenotype in patients with

ischemic heart disease and normal glomerular filtration rate[J]. Atherosclerosis, 2008, 198(2): 373-380.

- [8] Kiyosue A, Hirata Y, Ando J, et al. Plasma Cystatin C concentration reflects the severity of coronary artery disease in patients without chronic kidney disease[J]. Circ J, 2010, 74(11): 2441-2447.
- [9] 方小丽,王圣,马建林,等.血浆NO水平与冠脉病变稳定性的相关性研究[J].海南医学,2012,23(18):18-19.
Fang XL, Wang S, Ma JL, et al. Correlational study of the plasma NO levels and the stability of coronary lesions[J]. Hainan Medical Journal, 2012, 23(18): 18-19.
- [10] 马建林,王圣,李新明,等.冠心病患者内皮功能与血清SOD、丙二醛含量相关[J].心脏杂志,2006,18(3):320-322.
Ma JL, Wang S, Li XM, et al. Relationship of vascular endothelial function and content of serum superoxide dismutase and malonyldiadehyde in patients with coronary heart disease[J]. Chin Heart J, 2006, 18(3): 320-322.

收稿日期:2014-05-25

修回日期:2014-11-25